

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Duesberg)

**Kreislaufuntersuchungen bei normotonen und
hypertonen Menschen unter
Alpha-Methyl-Dopa
(L-Alpha-Methyl-3,4-Dihydroxyphenylalanin)
im doppelten Blindversuch**

Inaugural — Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt
von
Hans-Jörg Hattemer
approb. Arzt
aus Bad Kreuznach
Mainz 1965

Dekan: Prof. Dr. Korting

Referent: Prof. Dr. Gersmeyer

Korreferent: Prof. Dr. Duesberg

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 1965



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

DIE MEDIZINISCHE WELT



Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard

Schriftleitung: Prof. Dr. E. Volhard · Prof. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel

F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck

16. April 1966 · Nr. 16

Kreislaufuntersuchungen bei normotonen und hypertonen Menschen unter Alpha-Methyl-Dopa (l-Alpha-Methyl-3,4-Dihydroxyphenylalanin) im doppelten Blindversuch

*Aus der I. Med. Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg)*

Dr. H. J. Hattemer und Prof. Dr. E. F. Gersmeyer

Seit der ersten Mitteilung von Oates, Gillespie, Udenfriend und Sjoerdsma (21) wurde vielfach die hypotensive Wirkung von Alpha-Methyl-Dopa bei der Mehrzahl der untersuchten Hypertoniker beschrieben, wobei der systolische Blutdruckabfall stärker als der diastolische war (1, 5, 8, 10, 18, 23, 25—27, 34, 35). Während körperlicher Belastung am Fahrradergometer im Liegen (16) sowie im Sitzen (25) war der Blutdruckabfall ausgeprägter als in Ruhe und im Stehen; im Stehen war er deutlicher als im Liegen. Abfall der Pulsfrequenz im Liegen und Stehen (18,

Für Literaturangaben:

Med. Welt 17 (N.F.): 888—894 (1966)

36) sowie nach körperlicher Belastung (25) wurde von einigen Untersuchern unter parenteraler Therapie nachgewiesen, während andere keine Frequenzänderung sahen (23, 27).

Über das Blutdruckverhalten bei Normotonen unter Alpha-Methyl-Dopa liegen nur wenige Veröffentlichungen vor. Wilson und Mitarb. (36) konnten keine Blutdrucksenkung unter oraler Therapie feststellen. Nach Schaub und Mitarb. (27) war die Blutdrucksenkung bei 6 Normotonen nach 0,5 bis 1,75 g Alpha-Methyl-Dopa i.v. im Liegen und Stehen systolisch und diastolisch halb so groß wie bei einer Kontrollgruppe von 11 Hypertonikern. Vergleichende Untersuchungen bei Hypertonikern und Normotonen unter gleichen Bedingungen wurden bisher nicht beschrieben.

Daher wurde das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz während Orthostase und nach körperlicher Belastung sowohl bei hypertonen als auch bei normotonen Probanden unter oraler Behandlung mit Alpha-Methyl-Dopa im doppelten Blindversuch in folgender Anordnung untersucht:

Methodik

1. Krankengut. Eine Gruppe von 20 stationären Hypertonikern setzte sich zusammen aus 14 Patienten mit primärer Hypertonie (13 mit benigner, 1 mit maligner Verlaufsform) und 6 Patienten mit sekundärer Hypertonie (2 Fälle von Stenose der A. renalis; 1 Fall von Hufeisenniere; 1 Fall von Zystennieren; 1 Fall von einseitiger Nierenhypoplasie und 1 Fall von chronischer Pyelonephritis). Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre (maximal 61, minimal 20 Jahre). Kranke mit kardialen Insuffizienzerscheinungen, Zeichen stark eingeschränkter Nierenfunktion oder hochgradiger allgemeiner Arteriosklerose wurden ausgeschlossen, desgleichen Fälle von labiler Hypertonie. Die Probanden erhielten Normalkost ohne Einschränkung

der Kochsalzzufuhr und keine weiteren Medikamente. Die Kontrollgruppe der 20 Normotonen setzte sich zusammen aus 6 wegen chronischer Gastritis stationär behandelten Patienten und 14 gesunden Probanden. Das Durchschnittsalter betrug 27,8 Jahre (maximal 48, minimal 14 Jahre).

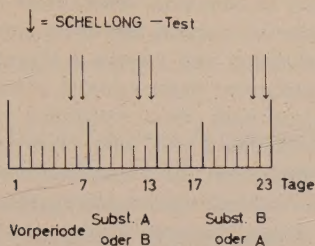


Abb. 1: Versuchsanordnung: Nach 5tägiger behandlungsfreier Vorperiode Durchführung des Schellong-Tests am 6. und 7. Tag. Dann Verabfolgung von Substanz A oder B. Nach 4tägigem therapiefreiem Intervall Gabe von Substanz B oder A. Am jeweils 5. und 6. Tage der Therapie erneut Schellong-Test

2. Versuchsanordnung. Nach 5tägiger behandlungsfreier Vorperiode wurden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen Blutdruck und Pulsfrequenz im Liegen, im Stehen und nach körperlicher Belastung nach der Methode von Schellong (29, 30) gemessen. Danach wurde im doppelten Blindversuch entweder Alpha-Methyl-Dopa in der l-Form oral in einer Dosis von 250 mg pro 15 kg Körpergewicht, verteilt über 3 Tagesgaben, insgesamt also 1,0 bis 1,5 g täglich, oder aber ein äußerlich gleiches Scheinpräparat verabreicht. Die Hälfte der Probanden erhielt zuerst Alpha-Methyl-Dopa, die andere Hälfte zuerst Placebo*. Es erfolgte keine andere Medikation. Am 5. und 6. Tag wurden erneut Schellong-Tests gemacht. Zwischen der Verabfolgung der Substanzen lag ein 4tägiges freies Intervall, um das Abklingen einer blutdrucksenkenden Wirkung zu gewährleisten (siehe Abb. 1). Systolischer und diastolischer Blutdruck wurden nach Riva-Rocci (24) und Korotkow (17) gemessen (12 cm breite aufblasbare Man-

* Für die Überlassung von Medikament und Placebo sei der Firma Bayer, Leverkusen, gedankt.

schette am rechten Oberarm; Auskultation am markierten Ort optimaler Palpierbarkeit der A. cubitalis; Arm abduziert und in Herzhöhe). Es wurde stets das gleiche Quecksilbermanometer benutzt. Die Pulsfrequenz wurde palpatologisch an der A. radialis bestimmt. Nach einer Vorperiode von 10 Minuten in bequemer Rückenlage bei angelegter Blutdruckmanschette wurden Blutdruck und Pulsfrequenz fünfmal in Abständen von jeweils 1 Minute unter Ruhebedingungen bestimmt; dann erfolgte Messung im freien Stehen — sofort nach dem Aufstehen und weiter in 1minütigen Abständen 9 Min. lang. Nach dem Wiederhinlegen wurden Blutdruck und Pulsfrequenz sofort und weiter in Minuten-Abständen kontrolliert, bis die Ausgangswerte erreicht waren. Nunmehr wurden gleichmäßig schnell 20 Kniebeugen durchgeführt (die Manschette verblieb am Oberarm, so daß die erste Bestimmung von Blutdruck und Pulsfrequenz bereits ca. 10 Sekunden nach Belastung im erneuten Liegen vorgenommen werden konnte). Danach wurden in 1-Minuten-Abständen Blutdruck und Pulsfrequenz weitere 9 Minuten kontrolliert. Bei jedem Probanden wurden somit jeweils 2 Schellong-Tests in der behandlungsfreien Vorperiode, 2 unter Verabfolgung von Placebo sowie 2 unter Therapie mit Alpha-Methyl-Dopa durchgeführt.

3. Angewandte statistische Methoden*

Zur Kennzeichnung einer bestimmten Häufigkeitsverteilung wurden folgende Werte bestimmt:

a) Mittelwert

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 \dots + X_n}{n} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n X_i$$

b) Um den Unterschied zwischen zwei Mittelwerten sichern zu können, wurde die Maßzahl bestimmt:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_d}$$

* Herrn Dr. Uberla vom Institut für Statistik und Dokumentation der Univ. Mainz (Dir. Prof. Dr. Dr. Koller) sei auch an dieser Stelle für Beratung und Unterstützung bei der Auswertung gedankt.

Im vorliegenden Fall waren die Beobachtungsreihen einander zugeordnet, es konnte daher der t-Test im paarweisen Vergleich angewendet werden. Dabei wurden die Differenzen der Meßwerte unter unterschiedlicher Therapie gebildet, und an der Reihe der Differenzen wurde geprüft, ob ihr Mittelwert sich sicher von Null unterscheidet. Es wurden die Differenzen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie der Pulsfrequenz zwischen

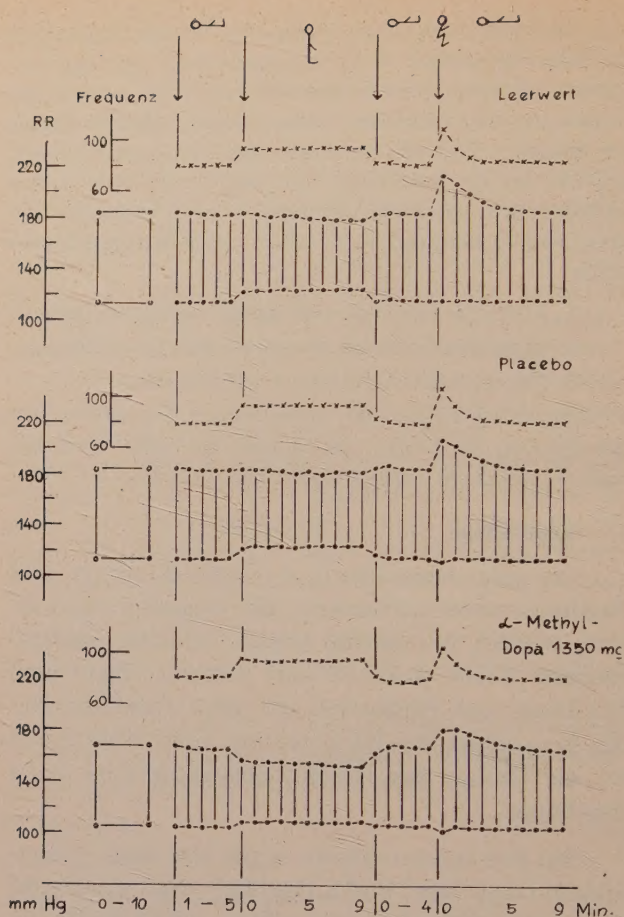
1. Alpha-Methyl-Dopa und therapiefreier Vorperiode,
2. Alpha-Methyl-Dopa und Verabreichung von Placebo,
3. therapiefreier Vorperiode und Placebo

sowohl für die Gruppe der Hypertoniker als auch für die Normotonen im Liegen, im Stehen und sofort nach Belastung statistisch geprüft (siehe Tab. 3 und 4).

Ergebnisse

Die gefundenen Werte ergaben 6 Blutdruck- und Pulsfrequenzverlaufskurven. Zur besseren Auswertung wurden jeweils die beiden einander entsprechenden Tests gemittelt und lieferten damit drei Blutdruck- und Pulskurven für jeden Patienten. Für die Gesamtheit der Hypertoniker zeigt Abb. 2 und für die Gruppe der Normotonen zeigt Abb. 3 die Ergebnisse.

Bei den Hypertonikern ergab sich unter Alpha-Methyl-Dopa ein Blutdruckabfall von systolisch/diastolisch 17/9 mmHg im Liegen, 25/13 mmHg im Stehen und 32/11 mmHg sofort nach Belastung gegenüber der behandlungsfreien Periode und von 17/9 mmHg im Liegen, 27/14 mmHg im Stehen und 27/9 mmHg sofort nach Belastung gegenüber Placebo. Die entsprechenden Werte für die Normotonen liegen bei 8/3 mmHg im Liegen, 12/6 mmHg im Stehen und 18/8 mmHg nach körperlicher Belastung gegenüber der behandlungsfreien Vorperiode sowie 7/2



20 Hypertoniker, Mittelwerte: 48 J.; 79,5 kg

Abb. 2: Ergebnisse für die Gesamtheit der Hypertoniker (Mittelwerte aus jeweils zweimal 20 Schellong-Tests). Die jeweils oberste Kurve zeigt die Pulsfrequenz, die mittlere die systolischen und die untere die diastolischen Blutdruckwerte. Gemessen wurden jeweils 5 Werte im Liegen, 10 Werte im Stehen, erneut 5 Werte im Liegen, danach sofort nach Belastung und weitere 9 Minuten lang im Liegen. Die Abb. zeigt deutlichen Blutdruckabfall unter Alpha-Methyl-Dopa

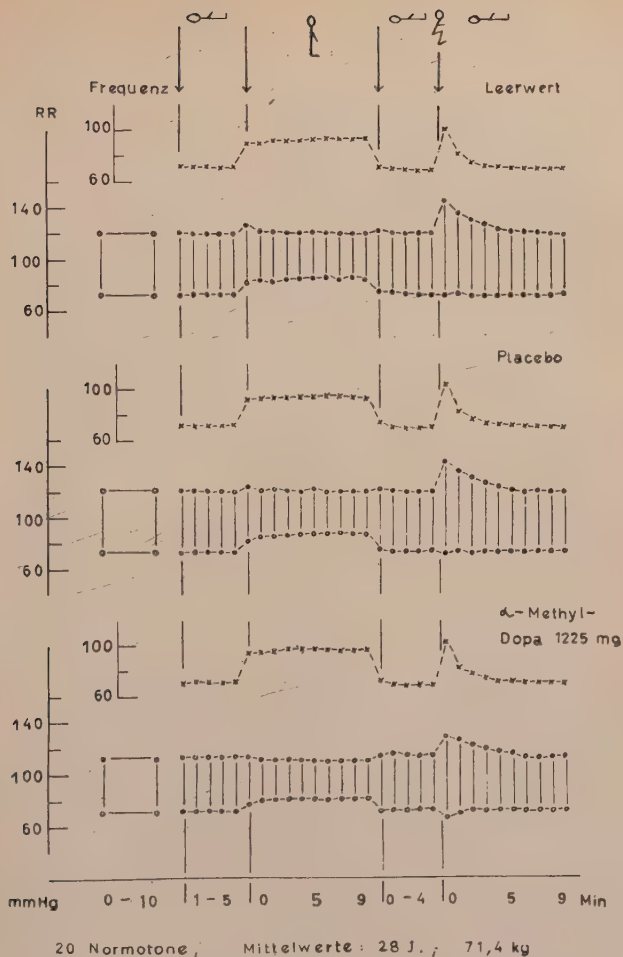


Abb. 3: Ergebnisse für die Gesamtheit der Normotonen (Mittelwerte aus jeweils zweimal 20 Schellong-Tests). Die oberste Kurve zeigt die Pulsfrequenz, die mittlere die systolischen und die untere die diastolischen Blutdruckwerte. Gemessen wurden jeweils 5 Werte im Liegen, 10 Werte im Stehen, erneut 5 Werte im Liegen, danach sofort nach Belastung und weitere 9 Minuten lang im Liegen. Die Abb. zeigt deutlichen Blutdruckabfall unter Alpha-Methyl-Dopa

Tab. 1: Durchschnittliche Änderungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz

Hypertoniker	Liegen			Stehen			Belastung		
	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz
VP — AMD	—17,3	—9,1	+0,8	—24,7	—12,5	+1,7	—32	—10,7	—2,3
Placebo — AMD	—17,2	—9,0	+1,6	—26,5	—13,6	+2,0	—27,1	—9,4	—0,8
VP — Placebo	—0,2	—0,1	—0,8	+1,8	+1,1	—0,3	—4,9	—1,4	—1,5

Differenzen der Blutdruckwerte sind in mmHg, Differenzen der Pulsfrequenz sind in Schl/min angegeben; VP = therapiefreie Vorperiode, AMD = Alpha-Methyl-Dopa. Die signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt.

Tab. 2: Durchschnittliche Änderungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz

Normotone	Liegen			Stehen			Belastung		
	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz
VP — AMD	—7,6	—2,9	—1,1	—12	—6	+4,3	—18	—7,6	+0,8
Placebo — AMD	—7,4	—2,3	—1,1	—10,8	—6,5	+2,8	—15,6	—5,6	—1,2
VP — Placebo	—0,2	—0,6	0	—1,2	+0,7	+1,5	—2,5	—2,0	+2,0

Tab. 3: t-Werte

Hypertoniker	Liegen			Stehen			Belastung		
	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz
VP — AMD	—5,88	—5,87	+0,69	— 8,60	—5,86	+0,87	—11,92	—6,25	—1,44
Placebo — AMD	—6,74	—6,67	+1,29	—14,37	—6,83	+1,11	—10,09	—5,95	—0,49
VP — Placebo	—0,15	—0,21	—0,86	+ 1,02	+1,04	—0,35	— 2,96	—1,37	—0,99

Bei 18 Freiheitsgraden ist die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,01, wenn der errechnete t-Wert größer als 2,8609 ist. Diese signifikanten Werte sind in der Tabelle fett gedruckt.

Tab. 4: t-Werte

	Liegen			Stehen			Belastung		
	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz	Syst.	Diast.	Puls- frequenz
VP — AMD	—6,90	—1,85	—1,29	—8,95	—5,17	+1,91	—10,31	—4,71	+0,30
Placebo — AMD	—6,33	—1,78	—1,05	—8,37	—7,32	+2,01	—10,29	—4,95	—0,65
VP — Placebo	—0,33	—0,82	0	—1,20	+0,84	+1,03	— 2,95	—2,01	—1,37

mmHg im Liegen, 11/7 mmHg im Stehen und 16/6 mmHg sofort nach Belastung gegenüber Placebo.

Bei 14 Hypertonikern trat deutliche Blutdrucksenkung sowohl systolisch als auch diastolisch im Liegen, im Stehen und nach Belastung ein, bei 5 Patienten nur im Stehen und nach Belastung, bei einem Patienten war überhaupt keine eindeutige antihypertensive Wirkung festzustellen. Bei der Gruppe der Normotonen zeigte sich deutliche Blutdrucksenkung sowohl systolisch als auch diastolisch im Liegen, im Stehen und nach Belastung bei 12 Probanden, nur im Stehen und nach Belastung bei weiteren 6 Probanden. Bei 2 Probanden war keine eindeutige antihypertensive Wirkung festzustellen (Zusammenstellung der Mittelwerte der Differenzen Tab. 1 u. 2; statistische Berechnung der Ergebnisse Tab. 3 u. 4).

Unter Alpha-Methyl-Dopa zeigte sich signifikante Blutdrucksenkung sowohl systolisch als auch diastolisch im Liegen, Stehen und nach Belastung bei den Hypertonikern, während bei der Gruppe der Normotonen im Liegen nur die systolische Blutdruckdifferenz von 7,6 bzw. 7,4 mmHg ein signifikantes Ergebnis brachte. Im Stehen und nach Belastung hingegen war auch bei den Normotonen die Blutdrucksenkung sowohl systolisch als auch diastolisch signifikant.

Signifikante Änderung der Pulsfrequenz hat sich weder bei den Hypertonikern noch bei den Normotonen im Liegen, im Stehen oder nach Belastung gefunden. Bei keinem einzigen der untersuchten Patienten traten zu irgendeinem Zeitpunkt der Untersuchung subjektive orthostatische Kreislaufregulationsstörungen auf.

Als Nebenwirkungen wurden von den Hypertonikern bei 13 Patienten Sedierung und von 6 Patienten Mundtrockenheit während der ersten ein bis drei Tage geklagt; die entsprechenden Zahlen bei den Normotonen lagen bei 15 für Sedierung und 5 für Mundtrockenheit. Bei Placebo zeigte sich jedoch in keinem einzigen Fall eine Nebenwirkung dieser Art (Tab. 5). Sonstige Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet, insbesondere keine Veränderungen des Blutbildes, des Serumeiweißbildes und des Körpergewichtes.

Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungen zeigen unabhängig von der Hochdruckursache eine Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks im Liegen, Stehen und nach Belastung unter 6tägiger Therapie mit 1,0 bis 1,5 g Alpha-Methyl-Dopa täglich in der reinen l-Form. Dieses Resultat ist aus anderen Untersuchungen bekannt (1—5, 7, 8, 10, 14, 18, 21—28, 31, 35, 37). Signifikante Änderung der Pulsfrequenz wurde nicht beobachtet. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Beobachtungen von Wilson u. Mitarb. (36), Kuschke u. Mitarb. (18) sowie Sannerstedt u. Mitarb. (25), stimmt jedoch mit Mitteilungen von Schaub u. Mitarb. (27) sowie Onesti u. Mitarb. (23) überein. Allerdings verwendeten Wilson u. Mitarb. (36) sowie Kuschke u. Mitarb. (18) die parenterale Applikation. Sannerstedt u. Mitarb. (25) beobachteten Abnahme der Herzfrequenz während körperlicher Belastung. Unter fast gleichen Bedingungen haben König u. Reindell (16) sowohl Pulsverlangsamung als auch Ausbleiben charakteristischer Veränderungen und Pulsbeschleunigung beobachtet.

Die Tab. 5 gibt die entsprechenden Vier-Felder-Schemata wieder

Hypertoniker					
	Sedierung			Mundtrockenheit	
	+	—	Summe	+	—
Placebo	0	20	20	0	20
AMD	13	7	20	6	14
	P < 0,01			0,05 < P > 0,01	

Normotoniker					
	+	—	Summe	+	—
	+	—	Summe	+	—
Placebo	0	20	20	0	20
AMD	15	5	20	5	15
	P < 0,01			P < 0,01	

Das eigene Ergebnis praktisch gleichbleibender Herzfrequenz im Liegen, im Stehen und nach körperlicher Belastung läßt darauf schließen, daß eine kompensatorische bzw. reflektorische Frequenzsteigerung trotz Blutdruckabfalls ausbleibt.

Auch bei der Gruppe der Normotonen zeigte sich eine deutliche Blutdrucksenkung. Im Liegen wurde jedoch nur der systolische Blutdruck signifikant gesenkt, im Stehen und nach Belastung aber systolischer und diastolischer Blutdruck. Dieses Ergebnis steht ebenso wie das bei den Hypertonikern gefundene Resultat einer deutlich stärkeren orthostatischen Senkung des Blutdrucks gegenüber dem Liege-Blutdruck im Einklang mit der Literatur. Der systolische Blutdruck wird wiederum stärker gesenkt als der diastolische.

Das Verhalten der Herzfrequenz unterschied sich bei Normotonen nicht von dem der Hypertonen. Da die Prüfung im doppelten Blindversuch durchgeführt wurde, ist besonders bemerkenswert, daß sich unter Placebo bei beiden Gruppen ein signifikanter

Blutdruckabfall gegenüber dem Leerversuch für die systolischen Blutdruckwerte nach Belastung gezeigt hat, die bei den Hypertonikern im Durchschnitt 4,9 mmHg und bei den Normotonen im Durchschnitt 2,5 mmHg niedriger lagen. Es handelt sich dabei um einen Übungseffekt, da die Mehrzahl der unter Placebo eingetretenen Blutdrucksenkungen bei den Versuchspersonen festzustellen ist, die Placebo zuletzt erhielten, während diejenigen, die zuerst Placebo erhielten, keine bemerkenswerte Blutdrucksenkung verzeichneten. Kritische Einschätzung dieses Übungseffektes ist für die klinische Prüfung kreislaufwirksamer Pharmaka von großer Bedeutung.

Das orthostatische Kreislaufverhalten zeigte bei den Hypertonikern zwar eindeutige Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, jedoch wurden keine orthostatischen Dysregulationen — auch nicht leichter Art wie Schwindelzustände, Ohrensausen, Übelkeit oder Zwang zum Gähnen — beobachtet. Für das Fehlen der von anderen Untersuchern gelegentlich gesehenen derartigen Störungen (1, 4, 25) bis zum orthostatischen Kollaps (27) kommen als Erklärung sowohl die kürzere Applikationsdauer als auch die vergleichsweise geringere Dosis von 1,0 bis 1,5 g der I-Form in Frage. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß in den zitierten Untersuchungen Hypertonieformen aller Schweregrade und auch Patienten mit hochgradigen kardialen, zerebralen und renalen Folgezuständen erfaßt wurden, während bei der eigenen Untersuchung keine Patienten mit diesen Komplikationen einbezogen wurden, da in jedem Fall der Belastungsversuch durchzuführen war.

Das orthostatische Kreislaufverhalten bei den Normotonen erbrachte analoge Werte.

Nach körperlicher Belastung zeigte sich, übereinstimmend mit König u. Reindell (16) sowie Sannerstedt u. Mitarb. (25), bei Hypertonikern wie bei Normotonen ein ausgeprägter Blutdruckabfall, der systolisch deutlicher war als diastolisch. Belastungskollaps wurde in keinem Fall beobachtet. Das Kreislaufverhalten unter Alpha-Methyl-Dopa sowohl während Orthostase als auch nach Belastung zeigte somit erhebliche Unterschiede gegenüber dem unter Therapie mit anderen stark wirksamen Antihypertonika wie Ganglienblockern oder Guanethidin.

Wie die antihypertensive Wirkung zustande kommt, ist nicht eindeutig geklärt. Der Hemmung der Dopadekarboxylase durch kompetitive Verdrängung des physiologischen Substrates Dopa durch die alpha-methylierte Aminosäure und der somit verminderten Bildung von Dopamin und Noradrenalin scheint keine größere Bedeutung zuzukommen (13). Aus Alpha-Methyl-Dopa entsteht Alpha-Methyl-Noradrenalin (Corbadrin bzw. Corbasil®), das zusammen mit Noradrenalin durch sympathische Nervenimpulse freigesetzt werden kann (6). Da dieses schwächer kreislaufwirksam ist als Noradrenalin (20), kann es beim Hypertoniker den Wirkungsgrad des Sympathikus an den Blutgefäßen verringern ohne die Gefährdung einer völligen Blockade. Eine ausreichende Regulationsfähigkeit bei orthostatischer Belastung bleibt damit erhalten (9).

Ob die wichtigste hämodynamische Wirkung in peripherer Gefäßerweiterung oder in einer Abnahme des Herzminutenvolumens zu sehen ist, steht zur Diskussion. Kuschke u. Mitarb. (18) beobachteten nach 1,0 g Alpha-Methyl-Dopa i.v. leichte Abnahme der Pulsfrequenz, Anstieg des Schlagvolumens, somit gleichbleibendes Minutenvolumen und Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes. Zu gleichen

Ergebnissen kamen Sannerstedt u. Mitarb. (25), Wilson u. Mitarb. (36) sowie Onesti u. Mitarb. (22, 23) fanden nach 1,5 bis 2,0 g Alpha-Methyl-Dopa i.v. sowohl Abnahme des peripheren Widerstandes als auch Verminderung des Herz-Minutenvolumens. Meier (19) wies vorübergehende Abnahme des Herz-Minutenvolumens in den ersten Tagen nach, die auf negativ inotrope Beeinflussung des Herzens zurückgeführt wurde. Bei fortgesetzter Therapie konnte jedoch meist eine günstige Umstellung des Kreislaufs auf erniedrigte Blutdruckwerte bei wieder normalisiertem Minutenvolumen und stark gesenktem peripherem Widerstand nachgewiesen werden. Weil u. Mitarb. (35) beobachteten Abfall des peripheren Widerstandes, Zunahme des Plasmavolumens und ganz geringe Abnahme des Minutenvolumens. Hartleb u. Nöcker (12) sahen bei 14 Hypertonikern, bei denen ursprünglich die Kreislaufwiderstände deutlich erhöht waren, Abfall des peripheren und elastischen Widerstandes bei fast gleichbleibendem Minutenvolumen. Bei 8 Hypertonikern mit Volumenhochdruck und normalen oder nur wenig erhöhten peripheren Widerständen trat Blutdrucksenkung infolge Abnahme des Minutenvolumens ein bei unverändertem Verhalten der Kreislaufperipherie. Hieraus wurde gefolgert, daß Alpha-Methyl-Dopa einen polyvalenten Wirkungsmechanismus besitze, der beim Widerstandshochdruck auf einer Senkung des peripheren Widerstandes und beim Volumenhochdruck auf einer Normalisierung der kardialen Auswurfleistung beruhe. Nach Vincent u. Mitarb. (34) war die Blutdrucksenkung im Liegen vorwiegend auf Abnahme des Herz-Minutenvolumens, beim Stehen vorwiegend auf Abnahme des peripheren Widerstandes zurückzuführen. Auffallend ist, daß bei diesen Mitteilungen starker Abfall des Minutenvolumens nach hohen intravenösen Gaben beschrieben

wird und nach oraler Verabreichung und kleinen intravenösen Gaben nicht beobachtet wurde. Außerdem soll die Fähigkeit, das Minutenvolumen unter Belastung zu steigern, eingeschränkt sein (25, 37).

In der eigenen Untersuchung wurden nur systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Pulsfrequenz bestimmt, so daß Überlegungen über den hämodynamischen Mechanismus nur mit Vorbehalt ausgesprochen werden dürfen. Der orthostatische, stark ausgeprägte diastolische Blutdruckabfall dürfte darauf beruhen, daß die normale regulatorische Erhöhung des peripheren arteriellen Widerstandes und des Venentonus nicht im vollen Umfang wirksam werden.

Ob nach Belastung die Ursachen des Blutdruckabfalles in einer Einschränkung der Minutenvolumensteigerung oder in einer Abnahme der Kreislaufwiderstände und des Refluxes zu sehen ist, steht in gleicher Weise zur Diskussion; die Abnahme des Minutenvolumens muß aber als wichtiger Teilfaktor am Zustandekommen der besonders systolisch sehr deutlichen Blutdrucksenkung angenommen werden.

Es wird angenommen, daß die anfängliche Sedierung auf eine Serotoninverarmung im Zentralnervensystem zurückzuführen ist (4, 8, 18, 35), während die Mundtrockenheit mit einem anfänglichen Überwiegen parasympathischer Funktionen in Zusammenhang gebracht wird (1, 14, 18, 35). Sonstige in der Literatur gelegentlich mitgeteilte Nebenerscheinungen wie Fieber und Leberfunktionsstörungen (10), Agranulozytose (11), psychische Veränderungen (7, 8, 10) und Wasserretention (1), wurden nicht beobachtet.

Zusammenfassung

In doppeltem Blindversuch wurden l-Alpha-Methyl-Dopa sowie Placebo jeweils 6 Tage lang

20 Hypertonikern unterschiedlicher Hochdruckformen sowie 20 Normotonen in einer Dosis von 250 mg pro 15 kg Körpergewicht, d. h. 1,0 bis 1,5 g täglich, in 3 Einzelgaben peroral verabreicht. Die Hälfte der Untersuchten erhielt zuerst Placebo, die andere Hälfte zuerst Alpha-Methyl-Dopa. Am 6. und 7. Tag der therapiefreien Vorperiode sowie am jeweils 5. und 6. Tage der Behandlung mit einer der beiden Substanzen wurden systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulsfrequenz nach Schellong im Liegen, im Stehen und nach körperlicher Belastung gemessen. Die Untersuchung erbrachte bei der Gruppe der Hypertoniker:

1. Systolischer und diastolischer Blutdruck wurden sowohl im Liegen als auch im Stehen und nach körperlicher Belastung signifikant gesenkt.

2. In keinem Falle traten orthostatische Regulationsstörungen, weder subjektiver noch objektiver Art, auf.

3. Der Blutdruckabfall sofort nach körperlicher Belastung war stark ausgeprägt, jedoch kam es in keinem Fall zum Kollaps. Eine unerwünschte Einschränkung der Leistungsbreite des Kreislaufes wurde somit nicht gesehen.

4. Eindeutige Veränderungen der Pulsfrequenz in den Vergleichsgruppen waren weder im Liegen noch im Stehen oder nach Belastung festzustellen.

5. An Nebenwirkungen zeigten sich lediglich während der ersten ein bis zwei Tage der Therapie Sedierung bei 13 und Mundtrockenheit bei 6 von 20 Patienten.

Bei der Gruppe der Normotonen zeigte die Untersuchung:

1. Im Liegen wurde nur der systolische Blutdruck signifikant gesenkt, nicht aber der diastolische.

2. Das Blutdruckverhalten während der Orthostase und nach körperlicher Belastung zeigte keinen Unterschied zu den bei den Hypertonikern gefundenen Ergebnissen. Orthostatische Regulationsstörungen oder Belastungskollaps wurden auch hier nicht beobachtet.

3. Auch bei den Normotonen zeigte sich keine signifikante Veränderung der Pulsfrequenz.

4. Die Nebenwirkungen waren die gleichen wie bei den Hypertonikern: Anfängliche Sedierung bei 15 und Mundtrockenheit bei 5 von 20 Probanden.

In Anbetracht seiner signifikanten antihypertensiven Wirksamkeit und geringen Nebenerscheinungen — insbesondere Fehlen orthostatischer Kollapszustände bei einer Dosis, die für therapeutische Zwecke bei der Mehrzahl der Hypertoniker ausreicht — darf Alpha-Methyl-Dopa als wesentliche Bereicherung der Hochdrucktherapie angesehen werden.

Literatur

- (1) Arnold, O. H.: Dtsch. med. Wschr. **87**: 844—848 (1962). —
- (2) Barbour, B. H., and M. H. Weil: Circulation **24**: 880 (1961). —
- (3) Bayliss, R. V. S., and E. A. Harvey-Smith: Lancet I: 763 (1962). —
- (4) Brest, A. N., R. Seller, G. Onesti, G. Sekine and J. H. Moyer: Hypertens. Recent Advanc. 424—429 (1961). — (5) Cannon, P. J., R. T. Whitlock, R. C. Morris, M. Angers and J. H. Laragh: J. Amer. Med. Ass. **179**: 673 (1962). — (6) Carlsson, A., and M. Lindqvist: Acta physiol. scand. **54**: 87 (1962). — (7) Dollery, C. T., and M. Harrington: Lancet I: 759 (1962). — (8) Fellingner, K., G. Grabner und H. Krygicz: Wien. Zschr. inn. Med. **42**: 528 (1961). — (9) Fleckenstein, A., D. Stöckle: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. **224**: 401 (1955). — (10) Gillespie, L., jr., J. A. Oates, J. R. Crout and A. Sjoerdsma: Circulation **25**: 281 (1962). — (11) Hallwright, G. P.: N. Z. med. J. **60**: 567 (1961). — (12) Hartleb, O., und J. Nöcker; Symposium „Therapie des Bluthochdrucks.“ Hrsg. L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier. Verlag f. Gesamtmedizin, Freiburg 1963. — (13) Hess, S. M., R. H. Connamacher, M. Ozaki and S. Udenfriend: J. Pharmacol. exp. Ther. **134**: 129 (1961). — (14) Holtmeier, H. J., L. Heilmeyer und B. May: Symposium „Therapie des Bluthochdrucks“. Hrsg. L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier. Verlag f. Gesamtmedizin, Freiburg 1963. — (15) Holtz, P.: Symposium „Therapie des Bluthochdrucks“. Hrsg. L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier. Verlag f. Gesamtmedizin, Freiburg 1963.

— (16) König, K., und H. Reindell: Symposium „Therapie des Bluthochdrucks“. Hrsg. L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier. Verlag f. Gesamtmedizin, Freiburg 1963. — (17) Korotkow: Berichte der Kaiserl. Militärärztl. Akad. St. Petersburg, 12, 395 (1905). Zit. nach E. Edens: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Springer-Verlag, Berlin 1929. — (18) Kuschke, H. J., H. J. Wölfer, A. Igata und G. Becker: Münch. med. Wschr. 105: 1305 (1963). — (19) Meier, G.: Symposium „Therapie des Bluthochdrucks“. Hrsg. L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier. Verlag f. Gesamtmedizin, Freiburg 1963. — (20) Mueller, P. S., and D. Horwitz: J. Lipid Res. 3: 251 (1962). — (21) Oates, J. A., L. Gillespie, S. Udenfriend and A. Sjoerdsma: Science 131: 1890—1891 (1960). — (22) Onesti, G., A. N. Brest, P. Novack and J. H. Moyer: Amer. J. Cardiol. 9: 863—867 (1962). — (23) Onesti, G., A. N. Brest, P. Nowak, H. Kasparian and J. H. Moyer: Amer. Heart J. 67/I: 32—38 (1964). — (24) Riva-Rocci, S.: Gazz. med. ital. 47: 981 (1896). — (25) Sannerstedt, R., E. Varnauskas and L. Werkö: Acta med. scand. 171: 75 (1962). — (26) Sarre, H.: Symposium „Therapie des Bluthochdrucks“. Hrsg. L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier, Verlag f. Gesamtmedizin, Freiburg 1963. — (27) Schaub, F., F. Nager, H. Schaer, W. Ziegler und P. Lichtlen: Schweiz. med. Wschr. 92: 620 (1962). — (28) Schaub, F., F. Nager, W. Scheitlin, K. Völm und A. Rany: Schweiz. med. Wschr. 94: 769 (1964). — (29) Schellong, F.: Klin. Wschr. 15: 361 (1936). — (30) Schellong, F., und B. Lüderitz: Herz- und Gefäßstörungen. Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1954. — (31) Sellers, A. M.: Clin. Res. 10: 392 (1962). — (32) Sjoerdsma, A.: Hearsh. Bull. 12: 1 (1963). — (33) Sjoerdsma, A., A. Vendsalu and K. Engelman: Circulation 28: 492 (1963). — (34) Vincent, W. A., U. Kashemsant, R. P. Cuddy, H. Smulyan and R. H. Eich: Amer. J. Med. Sc. 246: 558 (1963). — (35) Weil, M. H., B. H. Barbour and R. B. Chesne: Circulation 28: 165 (1963). — (36) Wilson, W. R., F. D. Fisher and W. M. Kirkendall: J. Clin. Invest. 40: 1089 (1961). — (37) Wölfer, H. J., G. Becker und H. J. Kuschke: Symposium „Therapie des Bluthochdrucks“. Hrsg. L. Heilmeyer und H. J. Holtmeier. Verlag f. Gesamtmedizin, Freiburg 1963.

LEBENS LAUF

Am 10. Juli 1935 wurde ich, Hans-Jörg Hattemer, als Sohn des Zahnarztes Dr. med. dent. Adam Josef Hattemer und seiner Ehefrau Eva-Maria, geb. Hartmann, in Bad Kreuznach geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1941 bis 1946 in Gau-Algesheim/Rhein und anschließend von 1946 bis 1954 das Humanistische Gymnasium in Mainz, wo ich am 4. März 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1954 schrieb ich mich an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz ein und bestand hier nach fünf vorklinischen Semestern im Oktober 1956 die ärztliche Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung legte ich am 4. Dez. 1959 in Mainz ab.

Von Januar 1960 bis Ende Juni 1960 war ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des St.-Vincenz- und Elisabethen-Hospitals in Mainz tätig, danach von Anfang Juli bis Ende August 1960 an der Universitäts-Frauenklinik in Mainz, sodann von September bis Ende Dezember 1960 an der Universitäts-Nervenklinik in Mainz. Von Januar 1961 bis März 1961 arbeitete ich auf der Gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses St.-Franziskastift in Bad Kreuznach und beendete meine Medizinalassistentenzeit an der Inneren Abteilung des gleichen Krankenhauses, wo ich von April 1961 bis Februar 1962 tätig war.

Die Bestallung als Arzt wurde mir am 19. Januar 1962 in Mainz erteilt.

Seit 1. März 1962 bin ich Assistent an der I. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz.

Herrn Prof. Dr. med. E. F. Gersmeyer danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. R. Duesberg, der mir die Möglichkeit zur Durchführung der Versuche in der I. Medizinischen Universitätsklinik in Mainz gegeben hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Überla vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation für seine Beratung und Anleitung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

